



ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

УДК 547.458.22'118.057

СИНТЕЗ АНАЛОГОВ ЛИПИДА А: ДОСТИЖЕНИЯ
И ПЕРСПЕКТИВЫ

Горбач В. И., Соловьева Т. Ф., Особова Ю. С.

Тихоокеанский институт биоорганической химии ДВНЦ АН СССР, Владивосток

В обзоре обобщены данные по синтезу соединений, моделирующих строение липида А — биологически активного фрагмента липополисахаридов грамотрицательных бактерий. Рассмотрены проблемы, возникающие при синтезе отдельных частей молекулы, систематизированы основные типы полученных соединений. Обсуждены результаты исследования биологической активности синтетических аналогов липида А и вытекающие из них выводы о взаимосвязи его структуры и свойств. Кратко намечены перспективы дальнейших исследований.

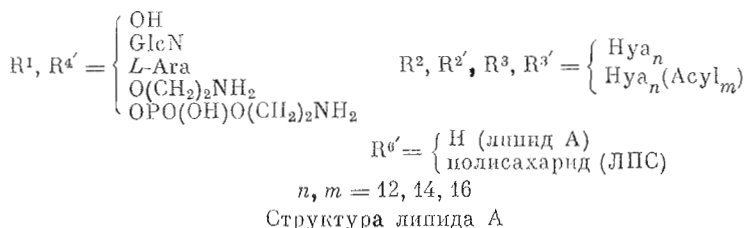
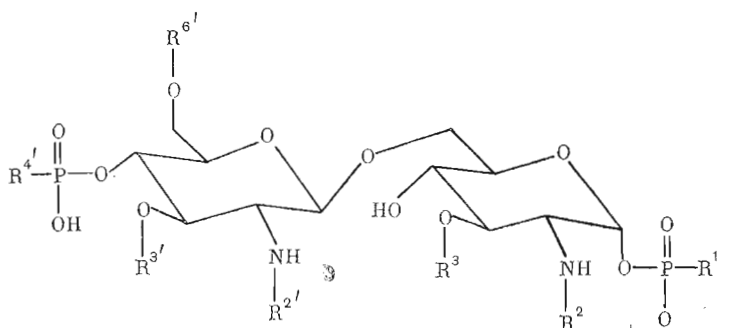
Липид А представляет собой фрагмент молекул липополисахаридов — биополимеров, входящих в состав клеточной стенки грамотрицательных бактерий. Найдено, что он является эндотоксическим центром ЛПС, обуславливающим большинство его биологических свойств при попадании в организм теплокровных животных [1—3]. Он токсичен, обладает пирогенностью, проявляет разнообразные иммунобиологические свойства — является адъювантом, митогеном, вызывает поликлональную активацию В-лимфоцитов, взаимодействует с системой комплемента. Липид А активрует многие типы клеток млекопитающих, стимулируя синтез в них различных медиаторов — интерферона, простаноидов, фактора некроза опухоли, интерлейкина I [1, 2].

Липид А в комплексе с различными носителями проявляет антигенные свойства, вызывая при иммунизации образование в организме специфических антител [4]. Липиды А из различных бактерий и полученные к ним иммунные сыворотки перекрестно реагируют друг с другом, что говорит о наличии в этих липидных антигенах одинаковых или близких по структуре антигенных детерминант [5, 6].

Широкий спектр биологической активности липида А в сочетании с небольшой молекулярной массой и относительно простым строением стимулировал развитие работ в области моделирования его структуры. Первые работы по синтезу аналогов липида А появились в конце 70-х годов, их пик приходится на самые последние годы. В настоящее время получены соединения, частично либо полностью соответствующие строению липида А некоторых бактерий. Результаты биологических испытаний, полученные с помощью синтетических образцов, позволили определить взаимосвязь отдельных элементов строения молекулы липида А с его физиологической активностью.

В дальнейшем эти исследования могут привести к получению соединений, обладающих только теми свойствами эндотоксинов, которые позво-

Приняты сокращения: LAL-активность — реакция желатинации лизата амёбицетов краба *Limulus polyphemus* под действием эндотоксинов; ЛПС — липополисахарид; DCC — N,N'-дидецилгексилкарбодимид; Вом — бензидоксиметил; DMAP — N,N'-диметиламинопиридин; Lev — левулиноил; Met — (2-метоксиэтокси)метил; АсуI_n, Ну_n, Ну_n(АсуI_m) — ацил, 3-гидроксиацил и 3-ацилоксиацил с n и m углеродных атомов; Eos(Cl₃) — трихлорэтоксикарбонил; Вос(Cl₃) — 1,1-диметил-2,2,2-трихлорэтоксикарбонил; PhI< — фталоил; Алл — аллил; Мур — маристоил; Нуш — 3-гидроксимаристоил; Нуш(R) — замещенный 3-ацилоксимаристоил.



ляют использовать их в фармакологии и медицине. Кроме того, получение серии гликолипидов различного строения должно помочь в изучении механизма действия эндотоксинов в организме. Поэтому синтез все более широкого круга аналогов липида А и далее ЛПС является перспективным направлением биоорганической химии.

СТРОЕНИЕ ЛИПИДА А

Липиды А из различных бактерий построены по сходным архитектурным принципам [1, 3], необычные структуры найдены только для тех из них, которые не обладают эндотоксическими свойствами [7]. Молекула липида А состоит из трех основных элементов: аминсахаров, жирных и фосфорной кислот. Характерная особенность большинства представителей липида А — дисахаридный скелет, представляющий собой β-1,6-глюкозаминобиозу, фосфорилированную в 1- и 4'-положения. Долгое время считалось, что липид А связан с полисахаридной частью ЛПС через гидроксильную группу при С3'-атоме, а жирные кислоты ацилируют 2,2',3,4,6'-положения молекулы [1]. Недавно показано, что общей для большинства липидов А является другая структура: ацилированы 2,2'3,3'-положения молекулы, гидроксильная группа при С6'-атоме используется для связи с полисахаридной частью ЛПС, гидроксильная группа при С4-атоме свободна (рисунок) [8]. В зависимости от количества жирных кислот в молекуле различают тетра-, пента-, гекса- и гептаацильные типы структуры.

Изучение свойств образцов липида А различного строения, их биосинтетических предшественников [9], получение их деградированных производных позволили сделать определенные предположения о молекулярных механизмах его биологического действия, однако точное выяснение отношения структура — активность стало возможным только после синтеза аналогов липида А, проведенного в различных странах мира.

СИНТЕЗ АНАЛОГОВ ЛИПИДА А

1. Основные проблемы синтеза

Прежде чем обсуждать проблемы синтеза аналогов липида А, нужно определить, какие типы соединений относятся к ним. Простейшими аналогами можно считать полученные на первых этапах работы гликолипиды, состоящие только из аминсахаров и 3-гидроксиалифатических кислот [10—12]. Однако для большего сходства синтетических соединений с

липидом А необходимо введение в их молекулу трех структурных элементов — аминокислот, жирных кислот и фосфатных групп. Эта композиция придает соединениям амфифильные свойства, позволяющие им растворяться в воде и активно взаимодействовать с клеточными мембранами. Присутствие фосфатных групп необходимо для проявления синтетическими соединениями многих биологических свойств, а своеобразие глюкозамина как углеводного компонента позволяет относительно просто получать аналоги с различным соотношением сахар — жирные кислоты, используя разницу в реакционной способности его amino- и гидроксильных групп.

Как и в любом длительном химическом синтезе, при получении аналогов липида А можно выделить ключевые этапы работы, решение которых определяет ее успех в целом. В данном случае это синтез β -1,6-глюкозаминобиозы и подбор методов избирательного замещения ее функциональных групп; синтез 3-гидроксикислот и их производных; введение фосфатных групп в положения при C1- и C4'-атомах дисахаридной молекулы. Интенсивные синтетические исследования, проводимые различными группами ученых, ведут к решению перечисленных задач, разработке комплексных, эффективных методик. Более того, выяснилось, что проблемы, возникающие при синтезе аналогов липида А, стимулируют развитие химии углеводов, особенно химии эфиров и амидов сахаров, химии гликозилфосфатов.

2. Синтез дисахаридного скелета молекулы

Синтез β -1,6-глюкозаминобиозы был проведен методами Кенигса — Кнорра или оксазолиновым. В первом случае в ранних работах использовались N,O-ацелированные α -глюкозаминилбромид [13] и соответствующий хлорид [14]. Сабо с соавт. [15] применили α -глюкозаминилбромид, ацилированный по аминогруппе остатком 3-ацетоксимиристиновой кислоты (Нум(Ас)), однако выход дисахарида при гликозилировании этим соединением составил лишь 20% для производного (R, S)-Нум(Ас) и 7% для его (R)-изомера [15]. Позднее для защиты аминогруппы в гликозилирующем агенте были использованы дифеноксифосфорильная [16], фталоильная [17] или Еос(Cl₂)-группы [18], что повысило выход β -1,6-глюкозаминобиозы до 65–80%.

Первый синтез замещенной β -1,6-глюкозаминобиозы оксазолиновым методом был проведен с выходом 50% [19]. Модификация условий реакции, применение более эффективных растворителей (1,2-дихлорэтан) [20] и катализаторов (1,3,5-триизопропилбензолсульфокислота) позволили повысить выход дисахарида до 60–80% [21].

Оксазолиновый метод широко использован при синтезе аналогов липида А [12, 22–26]. При этом была изучена возможность получения оксазолинов из производных глюкозамина, ацилированных по аминогруппе остатками жирных кислот. Были получены оксазолины, содержащие в качестве заместителя в гетероцикле остатки насыщенных жирных кислот [24], 3-кето, 3-гидрокси-, 3-ацетокси- [12, 27] и 3-бензилоксимиристиновой кислот [28]. Оксазолины с остатками 3-гидроксикислоты далее использовались в синтезе гликозидов глюкозамина и β -1,6-глюкозаминобиозы [12]. Однако данные других авторов говорят о нестабильности таких оксазолинов в условиях реакции гликозилирования вследствие процесса β -элиминирования, протекающего с образованием соединений с остатком 2,3-ненасыщенной кислоты [28–30].

Таким образом, применение в синтезе аналогов липида А гликозилирующих компонентов, содержащих остаток связанной амидной связью 3-гидроксимиристиновой кислоты, не приводит к получению дисахарида с достаточным выходом. В большинстве случаев были использованы соединения с более простыми заместителями по аминогруппе глюкозамина. Выходы целевого дисахарида в этом случае значительно выше, но необходимость последующего удаления N-защитной группы и дальнейшего N-ацилирования жирной кислотой усложняют общую схему синтеза.

3. Защитные группы, используемые в синтезе

При синтезе аналогов липида А были использованы разнообразные защитные группы, как обычные, так и довольно экзотические. Так, для защиты аминогруппы в молекуле сахара применялись основания Шиффа и различные ацильные группы: ацетильная, хлорацетильная, бензилокси-карбонильная, фталоильная, трихлорэтилоксикарбонильная ($\text{Eoc}(\text{Cl}_3)$) [18, 31–33], трихлор-трет-бутилоксикарбонильная ($\text{Boc}(\text{Cl}_3)$) [22]. Последние две группы, удаляемые при обработке цинком в уксусной кислоте, применяются наиболее широко. В синтезе был применен также гликозилирующий компонент, содержащий 2-азидо-2-дезоксигруппу, с последующим ее восстановлением до аминогруппы в полученном дисахариде [34]. Гидроксильные группы в производных аминсахаров защищали с помощью ацетильной, бензильной, бензильной, кротильной [12], (2-метоксизетокси)метильной [11, 12], $\text{Eoc}(\text{Cl}_3)$ -[33, 35], $\text{Boc}(\text{Cl}_3)$ -групп [22].

Для получения соединений, имеющих фосфатную группу при $\text{C}4'$ -атоме, необходима избирательная защита этого положения в молекуле. Синтез обычно начинается с получения 4,6-О-алкилиденового производного аминсахара, введения других заместителей, удаления 4,6-О-защитной группы и избирательного замещения гидроксильной группы при $\text{C}6'$ -атоме с помощью ацильной [15, 23, 24], тритильной [36] либо бензилокси-метильной (Bom) защит [17, 18, 23, 31]. Гидроксильную группу при $\text{C}4'$ -атоме далее защищали с помощью хлорацетильной [24], $\text{Eoc}(\text{Cl}_3)$ -[35], Лев-групп [25], селективно удаляемых в специфических условиях. Для получения свободной гидроксильной группы при $\text{C}1$ -атоме аминсахара широко использовалась изомеризация β -аллилгликозида в β -1-пропенил под действием комплексов родия или иридия с последующим избирательным удалением пропенильной группы [23, 25, 35, 37].

4. Синтез 3-гидроксикислот и их производных

Синтез соединений, содержащих в составе (*R*)-3-гидроксимиристиновую кислоту, потребовал разработки препаративных методов ее получения. Первый метод синтеза был основан на реакции Реформатского и давал рацемическую смесь (*R*, *S*)-кислот с выходом 38% [38]. Далее (*R*)-изомер кислоты был выделен при получении солей с оптически активными аминами [38, 39]. Позднее (*R*)-3-гидроксикислоты были получены электролизом по реакции Кольбе [40]. Широко применяется метод получения 3-гидроксикислот из 3-кетокислот, которые в свою очередь могут быть синтезированы различными методами [41, 42]. В разработанном недавно методе асимметрического восстановления метилового эфира 3-кетомиристиновой кислоты (*R*)-3-гидроксимиристиновая кислота была получена с выходом 70% [43].

Обычные методы N- и O-ацилирования аминсахаров были осуществлены с использованием ангидридов или хлорангидридов жирных кислот. Для получения ацилирующих агентов из 3-гидроксикислот необходимо провести предварительную защиту их гидроксильной группы. С этой целью была синтезирована 3-ацетоксимиристиновая кислота [12, 15, 17, 44], далее из нее получили хлорангидрид [44] или ангидрид [17], использованные для N-ацилирования аминсахаров. Другой приемлемой защитой для 3-гидроксикислоты явилась Met -группа [11], однако наилучшей защитной группой является бензильная [23, 35]. 3-Бензилоксимиристиновая кислота была широко использована для N- и O-ацилирования различных производных аминсахаров [22, 23, 35]. Возможность избирательного удаления бензильной группы в конце синтеза расширяет выбор методов получения аналогов липида А.

Для введения в молекулу остатков 3-ацилоксикислот были использованы два подхода. В первом проведен предварительный синтез этой замещенной кислоты и далее ацилирование ею аминсахаров [35]. Во втором в производное аминсахара вводилась 3-гидроксикислота, затем ее гидрок-

сильная группа ацилировалась хлорангидридом другой кислоты [18, 22, 36].

Наиболее общий метод ацилирования аминогруппы при синтезе аналогов липида А, содержащих остатки 3-гидроксикислот, основан на применении DCC как конденсирующего агента. Соединения, содержащие амидную связь, образуются с высоким выходом при использовании как замещенной, так и незамещенной 3-гидроксиимиристиновой кислоты [15, 23, 29, 35, 45]. Другим вариантом N-ацилирования является метод с применением активированного эфира 3-гидроксикислоты и N-гидроксисукцинимидом [26, 27, 39].

В качестве реагента, повышающего эффективность реакции ацилирования гидроксильной группы при синтезе аналогов липида А, часто используется DMAP. Так, он в сочетании с DCC был применен при O-ацилировании ангидридами [21] или хлорангидридами жирных кислот [36], свободными 3-бензилокси- [18, 22, 23, 31, 35] и 3-ацилоксикислотами [46, 47].

5. Методы фосфорилирования

Серьезные проблемы возникли при введении в молекулы аналогов липида А фосфатных групп. Для фосфорилирования малореакционноспособной гидроксильной группы при C4-атоме сахара были опробованы различные замещенные хлорофосфаты [25, 30, 48–50], фенилфосфат в присутствии DCC [35, 51], но их эффективность оказалась недостаточной. Оптимальная методика фосфорилирования была разработана Сабо с соавт. [15, 17, 29]. Взаимодействие производного сахара с избытком дифенилхлорфосфата и DMAP приводит к 4-фосфотриэфиру с выходом 85%; эта методика широко применялась и другими авторами для синтеза аналогов липида А с моно- [33, 36, 46] и дисахаридным скелетом [18, 23, 31].

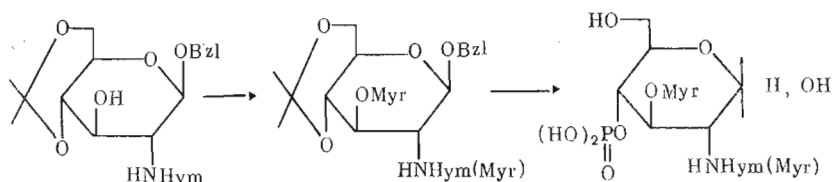
Основными трудностями при введении в молекулу гликозидной фосфатной группы являются выбор эффективной методики фосфорилирования и разработка методов выделения продуктов реакции с учетом лабильности получаемых гликозилфосфатов в кислых условиях. По разным причинам малопригодным для этой цели оказалось применение таких гликозилирующих агентов, как глюкозаминилгалогениды [44], оксазолины аминсахаров [21, 25, 30, 51, 52], а также фосфорилирование свободной гидроксильной группы при C1-атоме [25, 53]. Только применение нового метода фосфорилирования, включающего активацию гликозидной гидроксильной группы сахара *n*-бутиллитием и последующую реакцию Li-алкоголята с дибензилхлорфосфатом, привело к получению 1-фосфатов с выходом от 24–34% [46, 54] до 60–80% для моносахаридных [30, 47] и 20–30% для дисахаридных аналогов липида А [18, 23, 35]. Одновременное фосфорилирование этим методом гидроксильных групп в 1- и 4'-положениях β -1,6-глюкозаминобиозы привело к получению 1,4'-дифосфата дисахарида с выходом 23% [35].

6. Общие подходы к синтезу аналогов липида А

Синтез аналогов липида А привлек внимание исследователей из разных стран. Интересно сравнить стратегию синтеза, применяемую отдельными группами ученых, выделив ее основные моменты. В первых работах были получены соединения, моделирующие только один из фрагментов липида А: производные глюкозамина и жирных кислот [39, 55], фосфаты N-ацилглюкозамина [44, 45, 48, 52, 56], гликозиды N-ацилглюкозамина [11, 12, 27]. Недавно проведен синтез невозстанавливающего конца молекулы липида А [36]. Исходя из замещенного N-3-гидроксиимиристината глюкозамина (1), авторы ввели остатки миристиновой кислоты по свободным гидроксильным группам и через ряд стадий получили 4-фосфат 2,3-диацетильного производного глюкозамина (2) (схема 1). Недавно по этой схеме были получены аналоги соединения (2) на основе трех других аминсахаров: 2-амино-1,2-дидезокси-D-глюкозы, 2-амино-2-дезокси-D-алло-

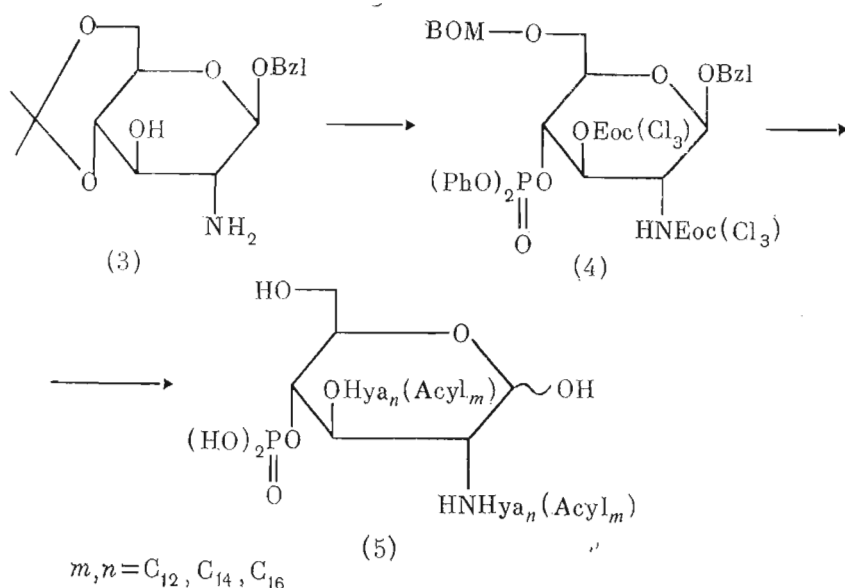
зы и 2,3-диамино-2,3-дидезокси-*D*-глюкозы [57].

Схема 1



Синтез аналога соединения (2) с 3-ацилоксиацильным заместителем при С3-атоме глюкозамина проведен другими авторами [33] (схема 2). В соединении (3) последовательно проводили защиту амино- и гидроксильной группы, удаление изопропилиденовой группировки, защиту гидроксильной группы при С6-атоме и фосфорилирование. Удаление в 4-дифенилфосфате (4) $\text{Eoc}(\text{Cl}_3)$ -групп и последовательное N- и O-ацилирование разными 3-ацилоксикислотами привело к соединениям (5).

Схема 2



Несколько работ посвящено синтезу восстанавливающего конца молекулы липида А. Исходя из β -аллилгликозида 4,6-ди-*O*-бензильного (6) [46] или 4,6-*O*-бензилиденового (7) производных глюкозамина [47, 54] ацилированием амино- и гидроксигрупп, удалением аллильного агликона, фосфорилированием гидроксильной группы при С1-атоме были получены 1-фосфаты 2,3-ди-3-гидроксимиристиата (8) (липид X) и 2-(3-миристоилоксимиристиата)-3-(гидроксимиристиата) глюкозамина (9) (липид V) (схема 3).

Методы синтеза дисахаридных аналогов липида А отличаются большим разнообразием. Американские исследователи, исходя из оксазолина (10), получили нефосфорилированную β -1,6-глюкозаминнобиозу со свободной гидроксильной группой при С4'-атоме [24]. Голландские авторы, используя оксазолин (11), синтезировали дисахарид, из которого после фосфорилирования гидроксильных групп в 1- и 4'-положениях был получен его 1,4'-дифосфат (12) [21, 25] (схема 4).

Советские и французские исследователи синтезировали замещенные дисахариды (13, 14), из которых после O, N-деацилирования, ацилирования аминогрупп 3-гидроксимиристиновой кислотой, фосфорилирования и

Схема 3

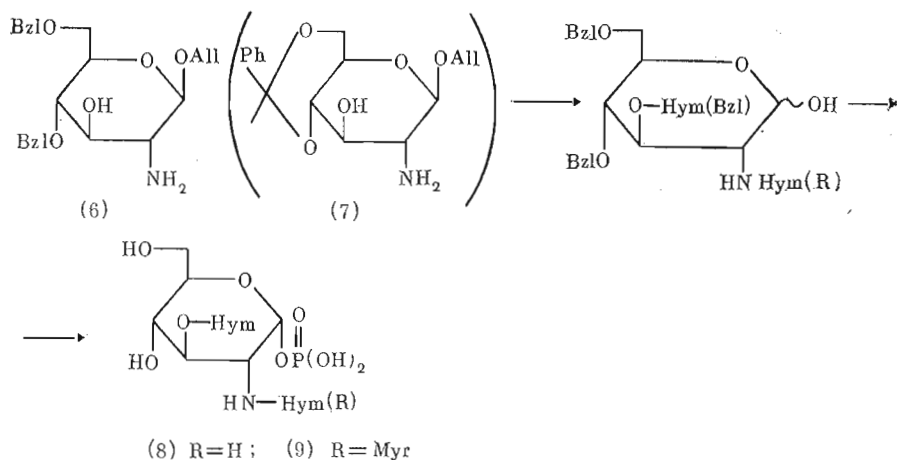
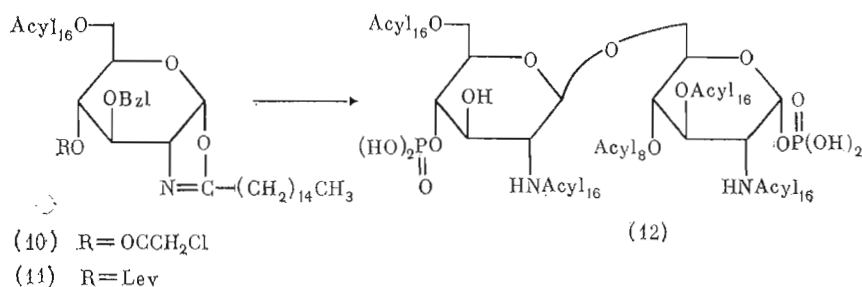
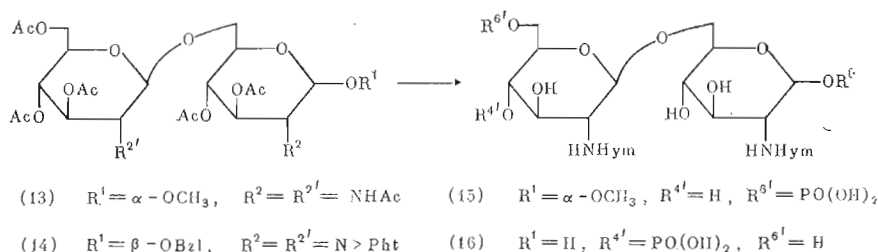


Схема 4



удаления защитных групп были получены 6'- (15) [26] и 4'-фосфаты β-1,6-глюкозаминобиозы (16) [17, 58] (схема 5).

Схема 5

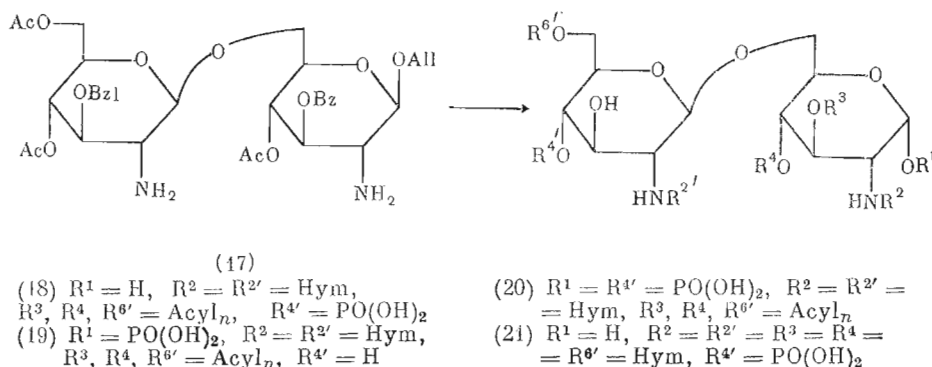


Таким образом, уже в первых работах наметились два подхода к синтезу аналогов липида А на основе β-1,6-глюкозаминобиозы, которые далее получили названия линейного и конвергентного [50]. В линейном подходе дисахаридная молекула получается на ранних стадиях синтеза с использованием моносахаридных блоков, содержащих простые О, N-ацильные заместители. Далее проводится ее дезацилирование и последовательное введение остатков жирных и фосфорной кислот в определенные положения молекулы. В конвергентном подходе дисахарид синтезируется на возможно более поздней стадии из моносахаридных блоков, уже имеющих в составе часть ацильных и фосфатных заместителей, характерных для липида А, недостающие заместители вводятся позднее.

Японскими исследователями были использованы оба подхода. Для синтеза соединений, моделирующих первоначально предложенный вариант строения липида А, они исходили из замещенного 3'-О-бензил-β-1,6-дисахарид (17), в который последовательно вводили остатки 3-бензилоксимиристиновой кислоты по аминогруппам и остатки различных жирных кис-

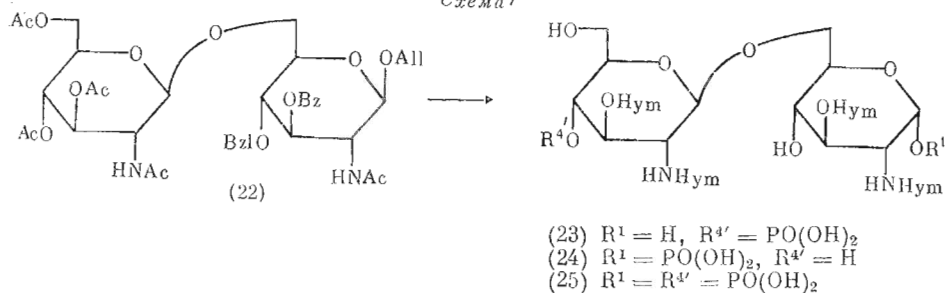
лот в 3-, 4- и 6'-положения (схема 6). Освобождение гидроксильных групп при C1- и C4'-атомах, их фосфорилирование и удаление бензильных защит привело к 1-, 4'-монофосфатам и 1,4'-дифосфату 2,2',3,4,6'-пентаацилированного дисахарида (18)–(20) [35]. Подобным путем с изменением последовательности синтеза и использованием Eoc(Cl₃)-защиты гидроксильной группы они получили 4'-фосфат 3,4,6'-три-O-(3-гидроксимиристиоил)-N,N'-ди-3-миристилоксимиристиата β-1,6-глюкозаминобиозы (21) [35].

Схема 6



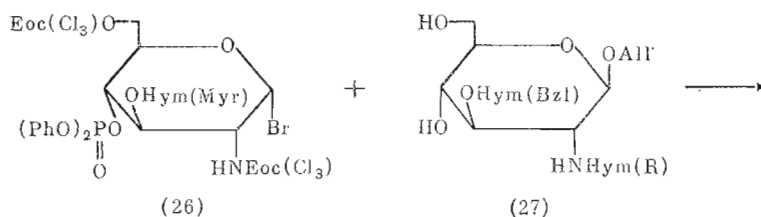
Для синтеза соединений с другим расположением жирных кислот была использована замещенная 4-O-бензил-β-1,6-глюкозаминобиоза (22) [23] (схема 7). Это соединение последовательно N- и O-деацилировали и ацилировали остатки 3-бензилоксимиристиновой кислоты, последующее фосфорилирование привело к получению 1-, 4'-моно- и 1,4'-дифосфатов 2,2',3,3'-тетраацилированной 3-гидроксимиристиновой кислоты дисахарида (23)–(25) [23].

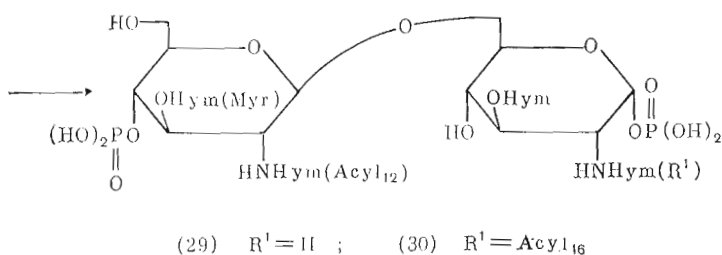
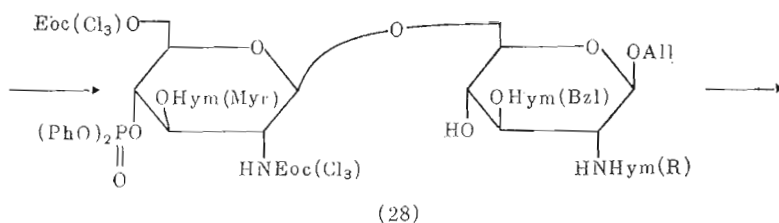
Схема 7



Однако наибольшие успехи в синтезе были достигнуты при применении конвергентного подхода [18, 31, 32]. Гликозилирование бромидом (26) соединения (27) привело к дисахариду (28), из которого после удаления Eoc(Cl₃)-защит, ацилирования аминогруппы, защиты 6'-положения молекулы, удаления аллильного аликона и фосфорилирования (схема 8) были получены соединения, моделирующие гексаацильный (29) [18, 31] или гептаацильный типы структуры липида А (30) [32].

Схема 8





7. Классификация синтетических соединений

Изучение свойств синтетических аналогов липида А интенсивно проводится в последние годы [3, 10, 55, 59–68]. Полученные соединения значительно различаются между собой по степени сложности строения молекулы. Так, можно выделить соединения моно- и дисахаридной природы, разделить их по степени ацилирования и фосфорилирования, по расположению остатков жирных кислот. Основные типы аналогов липида А суммированы в табл. 1 и 2.

СВОЙСТВА АНАЛОГОВ ЛИПИДА А

1. Физико-химические свойства

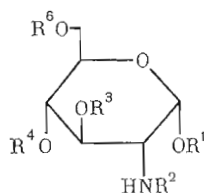
Синтетические аналоги липида А представляют собой соединения гликолипидной и гликофосфолипидной природы и обладают гидрофобными или амфифильными свойствами. Они хорошо растворимы в органических растворителях и частично в воде. Растворимость в воде достаточно высока для соединений, имеющих в составе фосфатные группы и жирные кислоты, связанные амидным типом связи [26, 29, 58], или фосфаты и 3-гидроксикислоты в 2,2',3,3'-положениях дисахарида [63–65, 68, 73]. Она сильно уменьшается с введением в молекулу насыщенных жирных кислот, ацилирующих гидроксильные группы [74, 75]. Для повышения растворимости соединений были использованы различные методы: получение их триэтил-аммониевых солей [63, 75], обработка ультразвуком [62], комплексобразование с различными белками [62, 76], модификация при обработке янтарным ангидридом [77]. Гидрофобные свойства соединений позволяют включать их в состав липосомных мембран [78, 79] или сорбировать на поверхности клеток [63]. В общем случае можно сказать, что физическое состояние этих амфифильных соединений существенно влияет на их биологические свойства.

2. Эндотоксические свойства

К эндотоксическим свойствам, являющимся характерной особенностью липида А и содержащих его биополимеров [1, 3], относят ряд воздействий на организм: острую токсичность, пирогенность, способность вызывать реакцию Шварцмана — одно из проявлений гиперчувствительности замедленного типа, а также LAL-активность.

Изучение синтетических соединений показало, что производные глюкозамина (табл. 1) [57, 65, 70, 74], а также фосфорилированные N, N'-диацильные производные β-1,6-глюкозаминобиозы (табл. 2, тип А) [26, 58] не обладают эндотоксическими свойствами. Некоторые из фосфорили-

Основные моносахаридные аналоги липида А



| Номер | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | R ⁵ | Литература |
|-------|--------------------|----------------|--------------------|--------------------|----------------|------------|
| 31 | H | Hym | H | H | H | [62] |
| 32 | H | Hym (Hym) | H | H | H | [62] |
| 33 | H | Hym | Hym | H | H | [62] |
| 34 | H | Hym | H | H | P | [45] |
| 35 | Acyl ₁₂ | Hym | Acyl ₁₂ | Acyl ₁₂ | P | [56] |
| 36 | Acyl ₁₂ | Hym (Myr) | Acyl ₁₂ | Acyl ₁₂ | P | [56] |
| 37 | P | Hym | H | H | H | [44, 69] |
| 8 | P | Hym | Hym | H | H | [46, 54] |
| 9 | P | Hym (Myr) | Hym | H | H | [46, 47] |
| 2 | H | Hym (Myr) | Myr | P | H | [36, 70] |
| 5 | H | Hym (Myr) | Hym (Myr) | P | H | [33, 71] |

P=PO(OH)₂.

рованных дисахаридных производных, ацилированные жирными кислотами в 2,2',3,4,6'-положения (табл. 2, тип В), обладают токсическими [74] и пирогенными свойствами [74, 76], однако их активность на 2–3 порядка ниже, чем у липида А. В то же время соединения с другим расположением жирных кислот (табл. 2, тип С) значительно ближе по свойствам к липиду А. Так, 1,4'-дифосфат тетраацилированной β-1,6-глюкозаминобиозы (25) лишь в несколько раз менее токсичен и пирогенен, чем липид А из *E.coli*; его монофосфорилированные аналоги несколько менее активны (23, 24) [63–65].

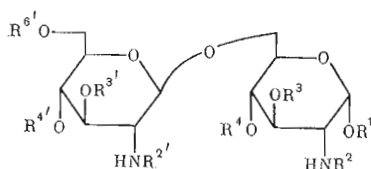
Соединение гексаацильного типа (29) обладает такими же, как липид А, эндотоксическими свойствами [66–68, 73]. Аналоги этого соединения, содержащие вместо 2',3'-ацилоксикислот остатки миристиновой кислоты (47, 48), менее токсичны и пирогенны, не вызывают реакцию Шварцмана [73]. Это говорит о том, что эндотоксические свойства липида А определяются присутствием в его составе 3-ацилоксимиристиновой кислоты, а также 2,2',3,3'-расположением остатков жирных кислот в молекуле. Во всех случаях 1- или 4'-монофосфорилированные соединения были менее активны, чем дифосфаты, положение фосфатной группы в молекуле не имело особого значения [66–68].

Интересные результаты получены при изучении соединения гептаацильного типа (30). Введение в молекулу N-3-ацилоксимиристоильной группы вместо N-3-гидроксимиристоильной в соединении (29) привело к значительному уменьшению эндотоксических свойств [73]. Этот результат свидетельствует о важной роли для активности липида А гидрофильно-гидрофобного баланса в молекуле, который был изменен в данном случае введением дополнительного остатка жирной кислоты.

Во многих работах изучена LAL-активность синтетических соединений. Кисо с соавт. [60, 61] обнаружили ее у производных глюкозамина и N,N'-диацилированной β-1,6-глюкозаминобиозы, однако другие авторы не подтвердили этих результатов [76]. Большинство моно- и дисахаридных производных (табл. 1, 2А, 2В) малоактивны в этом тесте [61, 65, 74, 76], в то же время фосфаты 2,2',3,3'-тетраацилированной β-1,6-глюкозаминобиозы активны так же, как и липид А (табл. 2С) [66, 67].

Таким образом, установлено, что для обладания эндотоксическими свойствами соединения должно строго соответствовать структурным осо-

Основные дисахаридные аналоги липида А



| Номер | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | R ^{2'} | R ^{3'} | R ^{4'} | R ^{6'} | Литература |
|--------------|-----------------|-------------------------|--------------------|--------------------|-------------------------|-----------------|-----------------|--------------------|------------|
| Тип А | | | | | | | | | |
| 38 | H | Нум | H | H | Нум | H | H | H | [59, 72] |
| 15 | CH ₃ | Нум | H | H | Нум | H | H | P | [26] |
| 16 | H | Нум | H | H | Нум | H | P | H | [29, 58] |
| Тип В | | | | | | | | | |
| 39 | H | Нум | Нум | Нум | Нум | H | H | Нум | [35] |
| 40 | H | Нум(Мур) | Нум | Нум | Нум(Мур) | H | H | Нум | [35] |
| 19 | P | Нум | Мур | Мур | Нум | H | H | Мур | [35] |
| 41 | P | Нум | Нум | Нум | Нум | H | H | Нум | [35] |
| 18 | H | Нум | Мур | Мур | Нум | H | P | Мур | [35] |
| 42 | H | Нум | Нум | Нум | Нум | H | P | Нум | [35] |
| 21 | H | Нум(Мур) | Нум | Нум | Нум(Мур) | H | P | Нум | [35] |
| 12 | P | Асйл ₁₆ | Асйл ₁₆ | Асйл ₁₆ | Асйл ₁₆ | H | P | Асйл ₁₆ | [25] |
| 20 | P | Нум | Мур | Мур | Нум | H | P | Мур | [35] |
| 43 | P | Нум | Нум | Нум | Нум | H | P | Нум | [35] |
| Тип С | | | | | | | | | |
| 23 | H | Нум | Нум | H | Нум | Нум | P | H | [23] |
| 24 | P | Нум | Нум | H | Нум | Нум | H | H | [23] |
| 25 | P | Нум | Нум | H | Нум | Нум | P | H | [23] |
| 44 | H | Нум | Нум | H | Нум(Асйл) ₁₂ | Нум(Мур) | P | H | [31] |
| 45 | P | Нум | Нум | H | Нум(Асйл) ₁₂ | Нум(Мур) | H | H | [18] |
| 29 | P | Нум | Нум | H | Нум(Асйл) ₁₂ | Нум(Мур) | P | H | [18] |
| 46 | H | Нум | Мур | H | Нум | Мур | P | H | [32] |
| 47 | P | Мур | Мур | H | Мур | Мур | P | H | [32] |
| 48 | P | Нум | Мур | H | Нум | Мур | P | H | [32] |
| 49 | H | Нум(Асйл) ₁₆ | Нум | H | Нум(Асйл) ₁₂ | Нум(Мур) | P | H | [32] |
| 30 | P | Нум(Асйл) ₁₆ | Нум | H | Нум(Асйл) ₁₂ | Нум(Мур) | P | H | [32] |

P=PO(OH)₂.

бенностям липида А, причем для LAL-активности достаточно тетраацильного типа строения, для других видов активности требуется присутствие двух 3-ацилоксимиристиновых кислот в 2',3'-положениях молекулы.

3. Иммунобиологические свойства

Изучение иммунобиологических свойств синтетических соединений было начато группой Новотного [55], который обнаружил адъювантные свойства у производных глюкозамина, ацилированных по аминогруппе жирными кислотами. Кисо с соавт. [69] не обнаружили таких свойств у 1-фосфата N-ацилглюкозамина; по другим данным, 6-фосфат N-3-гидроксимиристиата [80] и 4-фосфат 2,3-диацилированного глюкозамина [81] являются адъювантами, но в дозах, в несколько раз больших, чем липид А. Соединения различного строения, имеющие дисахаридную структуру, близки по адъювантной активности к липиду А в водных растворах [62, 80–82] или липосомах [78, 79]. В общем случае были сформулированы две особенности структуры соединений, необходимые для

проявления ими иммунобиологических свойств — адьювантности, митогенности, способности к поликлональной активации В-лимфоцитов [62, 79]: 1) присутствие 3-гидрокси- или 3-ацилоксижирных кислот, ацилирующих аминогруппы β -1,6-глюкозаминобиозы, или 2) наличие хотя бы одной фосфатной группы и любых жирных кислот, N,O-ацилирующих молекулу аминоксахара.

Так, митогенными свойствами обладают нефосфорилированные [62, 83] и фосфорилированные производные β -1,6-глюкозаминобиозы [62, 63, 74, 78], причем гексаацильный аналог (29) и сходное по структуре соединение с остатками миристиновой кислоты (47) проявляют ту же активность, что и липид А [73]. Однако наиболее активным оказалось производное глюкозамина, ацилированного по аминогруппе необычным заместителем — остатком (*R*)-3-(*R*)-гидроксимиристилоксимиристиновой кислоты (32) [62]. Митогенные свойства найдены и у других производных глюкозамина [10, 61, 84–86]. Из других иммунобиологических свойств синтетических соединений следует отметить усиление некоторыми из них, производными глюкозамина и β -1,6-глюкозаминобиозы, миграции моноцитов и макрофагов [62, 65], В-лимфоцитов [87], увеличение активности макрофагов [65, 88], активацию системы комплемента [62, 63, 65, 74].

Рядом исследователей показана способность синтетических соединений индуцировать образование клетками различных медиаторов. Некоторые производные глюкозамина [61, 84, 85], других аминоксахаров [85], β -1,6-глюкозаминобиозы [64, 76] вызывают увеличение образования интерферона и фактора некроза опухолей. В работе [85] получены аналоги соединений (2), содержащие (*R*)- или (*S*)-3-гидроксимиристиновую кислоту. Соединение с (*R*)-кислотой было более активно по митогенным свойствам и в активации лимфоцитов, но значительно, менее активно в индукции интерферона и фактора некроза опухолей, чем аналог с (*S*)-кислотой. Однако только 2,2',3,3'-ацилированные производные дисахарида (23–25, 29, 30, 44, 45, 47, 48) обладают ярко выраженной активностью, причем соединение (29) идентично по свойствам липиду А [57, 63, 66, 67].

Различными авторами показано, что некоторые синтетические соединения вызывают выделение клетками интерлейкина I [84], синтез простагландинов [63, 66], проявляют радиопротекторную активность [55], обладают противоопухолевым действием [66, 70, 82]. Таким образом, если в случае с эндотоксической активностью удалось установить строгие структурные соотношения, то в иммунобиологических тестах ситуация менее определенная. Соединения разнообразного строения в большей или меньшей степени проявляют различные свойства липида А, отсутствие у многих из них эндотоксической активности позволяет надеяться на возможность их практического использования.

4. Серологические свойства

Большой интерес вызывает изучение серологических свойств синтезированных соединений. Было найдено, что уже 1- [3] и 6-фосфаты глюкозамина, ацилированного по аминогруппе остатком 3-гидроксимиристиновой кислоты [45], взаимодействуют с антителами к липиду А в реакциях пассивного гемолиза и лизиса липосом, причем замена ацильного остатка на 3-ацилоксимиристильный [89] либо миристильный [45] мало влияет на эффективность взаимодействия. 2,2',3,4,6'-Пентаацилированные производные β -1,6-глюкозаминобиозы, имеющие фосфатную группу (табл. 2В), также реагируют с антителами к липиду А [3, 26, 59], производные 2,2',3,3'-тетраацилированного типа (табл. 2С) идентичны липиду А в различных тестах [66, 73].

Все это позволило получить представление о структуре иммунодоминантной группы липида А. Считается установленным, что ею является остаток глюкозамина, ацилированный по аминогруппе жирной кислотой [3, 89, 90]. Производные β -1,6-глюкозаминобиозы, содержащие две стоящие рядом антигенные детерминанты, более активны, чем моносахарид-

ные аналоги, распределение других заместителей в молекуле (фосфаты, жирные кислоты, ацилирующие гидроксильные группы) не имеет важного значения для серологических свойств соединения, однако может оказывать влияние на активность в отдельных тестах [3, 90]. Недавно на основе иммунодоминантной группы был синтезирован антиген, вызывающий при иммунизации кроликов образование антител, специфичных к липиду А [91].

Японские исследователи получили несколько типов моноклональных антител к липиду А и провели их изучение. С помощью синтетических образцов ими была найдена разная специфичность отдельных клонов антител к тонкой структуре липида А — присутствию и положению фосфатных групп, наличию остатков 3-гидрокси- либо 3-ацилоксижирных кислот, связанных сложноэфирной связью [32, 92]. Наличие антител разной специфичности в сыворотках к липиду А также подтверждено с помощью продуктов его деградации [93] и при иммунизации животных его дисахаридными аналогами (29, 44, 45) [94]. Таким образом, изучение серологических свойств аналогов липида А, получение на их основе «искусственных» антигенов и сывороток к ним, изучение возможности использования их для диагностики и лечения граммотрицательных инфекций продолжают оставаться актуальными задачами.

Заключение

Результаты структурных и синтетических работ позволяют сделать определенные выводы о взаимосвязи строения липида А с его разнообразными биологическими свойствами. По мере того как закономерности биологической активности проясняются, перед исследователями встают новые проблемы. Среди них разработка простых и эффективных методик синтеза соединений, обладающих определенными свойствами, модификация этих свойств в желаемом направлении, изучение методов синтеза более сложных соединений липополисахаридной и липид-белковой природы. Одним из первых шагов в этом направлении можно считать синтез аналогов липида А, связанных с остатками 2-кето-3-дезоксооктоновой кислоты [95, 96]. Насущной проблемой является изучение взаимодействия синтетических соединений с природными биополимерами и мембранами различных клеток иммунной системы млекопитающих, что позволит выяснить механизм биологической активности эндотоксинов. Обобщение полученных результатов может далее привести к теоретическому расчету структур, обладающих полезными биологическими свойствами, к их синтезу и использованию в здравоохранении и других отраслях народного хозяйства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Galanos C., Lüderitz O., Rietschel E. Th., Westphal O. // International Rev. of Biochem., Biochem. of Lipids. II // Ed. Goodwin T. W. Baltimore: University Park Press, 1977. V. 14. P. 239–335.
2. Lüderitz O., Freudenberg M. A., Galanos C., Lehmann V., Rietschel E. Th., Shaw D. N. // Microbial membrane lipids. Current topics in membranes and transport/Eds. Rasin S., Rottem S. N. Y.: Acad. Press, 1982. V. 17. P. 79–151.
3. Lüderitz O., Tanamoto K., Galanos C., McKenzie G. H., Brade H., Zähringer U., Rietschel E. Th., Kusumoto S., Shiba T. // Rev. Infect. Dis. 1984. V. 6. № 4. P. 428–431.
4. Galanos C., Lüderitz O., Westphal O. // Eur. J. Biochem. 1971. V. 24. № 1. P. 116–122.
5. Maltby-Baltzer J., Kaijser B. // Infect. Immun. 1979. V. 23. № 3. P. 758–763.
6. Lüderitz O., Galanos C., Lehmann V., Nurminen M., Rietschel E. Th., Rosenfelder G., Simon M., Westphal O. // J. Infect. Dis. 1973. V. 128. Suppl. P. S17–S29.
7. Mayer H., Salimath P. V., Holst O., Weckesser J. // Rev. Infect. Dis. 1984. V. 6. № 4. P. 542–545.
8. Rietschel E. Th., Wollenweber H.-W., Russa R., Brade H., Zähringer U. // Rev. Infect. Dis. 1984. V. 6. № 4. P. 432–438.
9. Raetz C. R. H. // Rev. Infect. Dis. 1984. V. 6. № 4. P. 463–471.
10. Rosenstreich D. L., Asselineau J., Mergenhagen S. E., Nowotny A. // J. Exp. Med. 1974. V. 140. № 5. P. 1404–1409.
11. Kiso M., Nishigushi H., Murase S., Hasegawa A. // Carbohydr. Res. 1981. V. 88. № 1. P. C5–C9.

12. Kiso M., Nishigushi H., Nishihori K., Hasegawa A., Miura I. // Carbohydr. Res. 1981. V. 88. № 1. P. C10-C13.
13. Зурабян С. Э., Хорлин А. Я. // Успехи химии. 1974. Т. XIII. Вып. 10. С. 1865-1903.
14. Inage M., Chaki H., Kusumoto S., Shiba T. // Tetrahedron Lett. 1980. V. 21. № 40. P. 3889-3892.
15. Szabo P., Sarfati S. R., Diolez C., Szabo L. // Carbohydr. Res. 1983. V. 111. № 2. P. C9-C12.
16. Bundle D., Shaw N. // Carbohydr. Res. 1972. V. 24. № 2. P. 211-217.
17. Charon D., Szabo L. // Carbohydr. Res. 1983. V. 111. № 2. P. C13-C15.
18. Imoto M., Yoshimura H., Sakagushi N., Kusumoto S., Shiba T. // Tetrahedron Lett. 1985. V. 26. № 12. P. 1545-1548.
19. Шульман М. Л., Абрамова Г. В., Пискаева В. Н., Хорлин А. Я. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1971. № 3. С. 630-632.
20. Warren C. D., Jeanloz R. W. // Carbohydr. Res. 1977. V. 53. № 1. P. 67-84.
21. Boeckel C. A. A., Hermans J. P. G., Westerduin P., Oltvoort J. J., Van der Marel G. A., Van Boom J. H. // Tetrahedron Lett. 1982. V. 23. № 18. P. 1951-1954.
22. Takahashi T., Nakamoto S., Ikeda K., Achiwa K. // Tetrahedron Lett. 1986. V. 27. № 16. P. 1819-1822.
23. Imoto M., Yoshimura H., Yamamoto M., Shimamoto T., Kusumoto S., Shiba T. // Tetrahedron Lett. 1984. V. 25. № 25. P. 2667-2670.
24. Nashed M. A., Anderson L. // Carbohydr. Res. 1981. V. 92. № 2. P. C5-C9.
25. Van Boeckel C. A. A., Hermans J. P. C., Westerduin P., Oltvoort J. J., Van der Marel G. A., Van Boom J. H. // Rec. trav. chim. 1983. V. 102. № 10. P. 438-449.
26. Горбач В. И., Иванчина Е. В., Исаков В. В., Лукьянов П. А., Соловьева Т. Ф., Оводов Ю. С. // Биоорган. химия. 1982. Т. 8. № 12. С. 1670-1676.
27. Kiso M., Nishigushi H., Hasegawa A. // Carbohydr. Res. 1980. V. 81. № 2. P. C13-C15.
28. Diolez C., Sarfati S. R., Szabo L. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. 1985. № 1. P. 57-60.
29. Diolez C., Mondange M., Sarfati S. R., Szabo L., Szabo P. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. 1984. № 2. P. 275-280.
30. Inage M., Chaki H., Kusumoto S., Shiba T. // Chem. Lett. 1982. № 3. P. 1281-1284.
31. Kusumoto S., Yoshimura H., Imoto M., Shimamoto T., Shiba T. // Tetrahedron Lett. 1985. V. 26. № 7. P. 909-912.
32. Kasai N., Arata S., Mashimo J.-I., Okuda K., Aihara Y., Kotani S., Takada H., Shiba T., Kusumoto S., Imoto M., Yoshimura H., Shimamoto T. // Infect. Immun. 1986. V. 51. № 1. P. 43-48.
33. Nakamoto S., Takahashi T., Ikeda K., Achiwa K. // Chem. Pharm. Bull. 1985. V. 33. № 9. P. 4098-4101.
34. Westerduin P., Van Boom J. H., Van Boeckel C. A. A., Beetz T. // Carbohydr. Res. 1985. V. 137. № 1. P. C4-C7.
35. Inage M., Chaki H., Imoto M., Shimamoto T., Kusumoto S., Shiba T. // Tetrahedron Lett. 1983. V. 24. № 19. P. 2011-2014.
36. Kiso M., Ishida T., Hasegawa A. // Agr. Biol. Chem. 1984. V. 48. № 1. P. 251-252.
37. Nashed M. A., Anderson L. // J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1982. № 21. P. 1274-1276.
38. Ikawa M., Koepfli J. B., Mudd S., Niemann C. // J. Amer. Chem. Soc. 1953. V. 75. № 5. P. 1035-1039.
39. Demary M., Puso G., Asselineau J. // Nouv. j. chim. 1978. V. 2. № 4. P. 373-378.
40. Tulloch A. P., Spencer J. P. T. // Can. J. Chem. 1964. V. 42. № 4. P. 830-835.
41. Wierenda W., Skulnick H. I. // J. Org. Chem. 1979. V. 44. № 2. P. 310-312.
42. Oikawa Y., Sugano K., Yonemitsu O. // J. Org. Chem. 1978. V. 43. № 10. P. 2087-2088.
43. Tai A., Nakahata M., Harada T., Izumi Y. // Chem. Lett. 1980. № 9. P. 1125-1126.
44. Kiso M., Nishihori K., Hasegawa A., Okumura H., Azuma I. // Carbohydr. Res. 1981. V. 95. № 1. P. C5-C8.
45. Gorbach V. I., Krasikova I. N., Luk'yanov P. A., Razmakhnina O. Yu., Solov'eva T. F., Ovodov Yu. S. // Eur. J. Biochem. 1979. V. 98. № 1. P. 83-86.
46. Kusumoto S., Yamamoto M., Shiba T. // Tetrahedron Lett. 1984. V. 25. № 34. P. 3727-3730.
47. Ikeda K., Nakamoto S., Nakahashi T., Achiwa K. // Carbohydr. Res. 1986. V. 145. № 2. P. C5-C7.
48. Горбач В. И., Исаков В. В., Кулеш Ю. Г., Лукьянов П. А., Соловьева Т. Ф., Оводов Ю. С. // Биоорган. химия. 1980. Т. 6. № 1. С. 82-85.
49. Bundle D. R., Jennings C. J. // Can. J. Biochem. 1974. V. 52. № 9. P. 723-725.
50. Anderson L., Nashed M. A. // Rev. Infect. Dis. 1984. V. 6. № 4. P. 472-477.
51. Inage M., Chaki H., Kusumoto S., Shiba T. // Tetrahedron Lett. 1981. V. 22. № 24. P. 2281-2284.
52. Kiso M., Nishihori K., Hasegawa A. // Agr. Biol. Chem. 1981. V. 45. № 2. P. 545-548.
53. Oltvoort J. J., Van Boeckel C. A. A., Van der Marel G. A., Van Boom J. H. // Rec. trav. chim. 1983. V. 102. № 11. P. 475-476.
54. Takahashi T., Shimizu C., Nakamoto S., Ikeda K. // Chem. Pharm. Bull. 1985. V. 33. № 4. P. 1760-1762.
55. Behling U. H., Campbell B., Chang C.-M., Rumpf C., Nowotny A. // J. Immunol. 1976. V. 117. № 3. P. 847-851.
56. Gorbach V. I., Luk'yanov P. A., Solov'eva T. F., Ovodov Yu. S. // Carbohydr. Res. 1982. V. 101. № 2. P. 335-338.

57. Matsuura M., Yamamoto A., Kojima Y., Homma J. Y., Kiso M., Hasegawa A. // *J. Biochem.* 1985. V. 98. № 5. P. 1229–1237.
58. Charon D., Mondange M., Szabo L. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* 1984. № 10. P. 2291–2295.
59. Lüderitz O., Tanamoto K.-i., Galanos C., Westphal O., Zähringer U., Rietschel E. Th., Kusumoto S., Shiba T. // *Amer. Chem. Soc. Symp. Ser.* 1983. V. 231. P. 3–17.
60. Kiso M., Nishigushi H., Hasegawa A., Okumura H., Azuma I. // *Agr. Biol. Chem.* 1981. V. 45. № 6. P. 1523–1525.
61. Matsuura M., Kojima Y., Homma J. Y., Kubota Y., Yamamoto A., Kiso M., Hasegawa A. // *FEBS Lett.* 1984. V. 167. № 2. P. 226–231.
62. Kotani S., Takada H., Tsujimoto M., Ogawa T., Mori Y., Sakuta M., Kawasaki A., Inage M., Kusumoto S., Shiba T., Kasai N. // *Infect. Immun.* 1983. V. 41. № 2. P. 758–773.
63. Galanos C., Lehmann V., Lüderitz O., Rietschel E. Th., Westphal O., Brade H., Brade L., Freudenberg M. A., Hansen-Hagge T., Lüderitz T., McKenzie G., Schade U., Strittmatter W., Tanamoto K.-i., Zähringer U., Imoto M., Yoshimura H., Yamamoto M., Shimamoto T., Kusumoto S., Shiba T. // *Eur. J. Biochem.* 1984. V. 140. № 2. P. 221–227.
64. Kanegasaki S., Kojima Y., Matsuura M., Homma J. Y., Yamamoto A., Kumazawa Y., Tanamoto K., Yasuda T., Tsumita T., Imoto M., Yoshimura H., Yamamoto M., Shimamoto T., Kusumoto S., Shiba T. // *Eur. J. Biochem.* 1984. V. 143. № 2. P. 237–242.
65. Kotani S., Takada H., Tsujimoto M., Ogawa T., Harada K., Mori Y., Kawasaki A., Tanaka A., Nagao S., Tanaka S., Shiba T., Kusumoto S., Imoto M., Yoshimura H., Yamamoto M., Shimamoto T. // *Infect. Immun.* 1984. V. 45. № 1. P. 293–296.
66. Galanos C., Lüderitz O., Rietschel E. Th., Westphal O., Brade H., Brade L., Freudenberg M., Schade U., Imoto M., Yoshimura H., Kusumoto S., Shiba T. // *Eur. J. Biochem.* 1985. V. 48. № 1. P. 1–5.
67. Homma J. Y., Matsuura M., Kanegasaki S., Kawakubo Y., Kojima Y., Shibukawa N., Kumasawa Y., Yamamoto A., Tanamoto K., Yasuda T., Imoto M., Yoshimura H., Kusumoto S., Shiba T. // *J. Biochem.* 1985. V. 98. № 2. P. 395–407.
68. Kotani S., Takada H., Tsujimoto M., Ogawa T., Takahashi I., Ikeda T., Otsuka K., Shimauchi H., Kasai N., Mashimo J., Nagao S., Tanaka A., Tanaka S., Harada K., Nagaki K., Kitamura H., Shiba T., Kusumoto S., Imoto M., Yoshimura H. // *Infect. Immun.* 1985. V. 49. № 1. P. 225–237.
69. Kiso M., Hasegawa A., Okumura H., Azuma I. // *Excerpta Medica/Eds. Yamamura Y., Kotani S.* Amsterdam – Oxford – Princeton, 1982. P. 281–284.
70. Tadayori S., Shinishira A., Toshiyuki M., Yasutake Y., Shinichi N., Toshio T., Kiyoshi I., Kasuo A. // *Chem. Pharm. Bull.* 1985. V. 33. № 10. P. 4621–4624.
71. Kiso M., Tanaka S., Tanahashi M., Fujishima Y., Ogawa Y., Hasegawa A. // *Carbohydr. Res.* 1986. V. 148. № 2. P. 221–234.
72. Inage M., Chaki H., Kusumoto S., Shiba T., Tai A., Nakahata M., Harada T., Izumi Y. // *Chem. Lett.* 1980. № 11. P. 1373–1376.
73. Kanegasaki S., Tanamoto K.-i., Yasuda T., Homma J. Y., Matsuura M., Nakatsuka M., Kumazawa Y., Yamamoto A., Shiba T., Kusumoto S., Imoto M., Yoshimura H., Shimamoto T. // *J. Biochem.* 1986. V. 99. № 4. P. 1203–1210.
74. Tanamoto K.-i., Zähringer U., McKenzie G. H., Galanos C., Rietschel E. Th., Lüderitz O., Kusumoto S., Shiba T. // *Infect. Immun.* 1984. V. 44. № 2. P. 421–426.
75. Tanamoto K.-i., Galanos C., Lüderitz O., Kusumoto S., Shiba T. // *Infect. Immun.* 1984. V. 44. № 2. P. 427–433.
76. Matsuura M., Kojima Y., Homma J. Y., Kubota Y., Shibukawa N., Shibata M., Inage M., Kusumoto S., Shiba T. // *Eur. J. Biochem.* 1983. V. 137. № 3. P. 639–642.
77. Rietschel E. Th., Galanos C., Tanaka A., Ruschmann E., Lüderitz O., Westphal O. // *Eur. J. Biochem.* 1971. V. 22. № 2. P. 218–224.
78. Yashida T., Kanegasaki S., Tsumita T., Tadakuma T., Homma J. Y., Inage M., Kusumoto S., Shiba T. // *Eur. J. Biochem.* 1982. V. 124. № 2. P. 405–407.
79. Yasuda T., Kanegasaki S., Tsumita T., Tadakuma T., Ikewaki N., Homma J. Y., Inage M., Kusumoto S., Shiba T. // *Eur. J. Biochem.* 1984. V. 140. № 2. P. 245–248.
80. Горбач В. П., Иванчина Е. В., Лукьянов П. А., Соловьева Т. Ф., Оводов Ю. С. Рукопись депонирована в ВИНТИ, № 5113-84 от 16.07.84.
81. Kumazawa Y., Matsuura M., Homma J. Y., Nakatsuru Y., Kiso M., Hasegawa A. // *Eur. J. Immunol.* 1985. V. 15. № 1. P. 199–201.
82. Ukei S., Iida J., Shiba T., Kusumoto S., Azuma I. // *Vaccine.* 1986. V. 4. № 1. P. 21–24.
83. Kumazawa Y., Matsuura M., Nakatsuru-Watanabe Y., Fukumoto M., Nishimura C., Homma J. Y., Inage M., Kusumoto S., Shiba T. // *Eur. J. Immunol.* 1984. V. 14. № 1. P. 109–114.
84. Charon D., Chaby R., Malinvaud A., Mondange M., Szabo L. // *Biochemistry.* 1985. V. 24. № 11. P. 2736–2742.
85. Matsuura M., Kojima Y., Homma J. Y., Kumazawa Y., Yamamoto A., Kiso M., Hasegawa A. // *J. Biochem.* 1986. V. 99. № 5. P. 1377–1384.
86. Shimizu T., Akiyama S.-i., Masuzawa T., Yanagihara Y., Nakamoto S.-i., Achiwa K. // *Chem. Pharm. Bull.* 1986. V. 34. № 5. P. 2310–2313.
87. Saito-Taki T., Nakano M., Kiso M., Hasegawa A. // *Microbiol. Immunol.* 1985. V. 29. № 11. P. 1111–1120.

88. *Lasfargues A., Charon D., Trigalo F., Legur A., Szabo L., Chaby R.* // Cellular Immunol. 1986. V. 98. № 1. P. 8-17.
89. *Galanos C., Freudenberg M. A., Juy F., Nerkar D., Veleva K., Brade H., Strittmatter W.* // Rev. Infect. Dis. 1984. V. 6. № 4. P. 546-552.
90. *Горбач В. И., Лукьянов П. А., Красикова И. Н., Соловьева Т. Ф., Оводов Ю. С.* // Вопросы микробиологии, патогенеза и лабораторной диагностики нерсингиозов. Новосибирск: Наука, 1985. С. 21-26.
91. *Горбач В. И., Лукьянов П. А., Соловьева Т. Ф., Оводов Ю. С.* // Биоорган. химия. 1985. Т. 11. № 5. С. 677-682.
92. *Kasai N., Arata S., Mashimo J.-i., Okuda K., Aihara Y., Kotani S., Takada H., Shiba T., Kusumoto S.* // Biochem. and Biophys. Res. Commun. 1985. V. 128. № 2. P. 607-613.
93. *Brade L., Brade H.* // Infect. Immun. 1985. V. 48. № 3. P. 776-781.
94. *Brade L., Rietschel E. T., Kusumoto S., Shiba T., Brade H.* // Infect. Immun. 1986. V. 51. № 1. P. 110-114.
95. *Nakamoto S., Achiwa K.* // Chem. Pharm. Bull. 1986. V. 34. № 5. P. 2302-2305.
96. *Paulsen H., Stiem M., Unger F. M.* // Tetrahedron Lett. 1986. V. 27. № 10. P. 1135-1138.

Поступила в редакцию
24.XI.1986

После доработки
18.VI.1987

SYNTHESIS OF LIPID A ANALOGUES. ACHIEVEMENTS AND PERSPECTIVES

GORBACH V. I., SOLOV'eva T. F., OVODOV Yu. S.

*Pacific Institute of Bioorganic Chemistry, Far East Science Centre,
Academy of Sciences of the USSR, Vladivostok*

Data on the synthesis of analogues of lipid A, a biologically active fragment of gram-negative bacteria's lipopolysaccharides, are summarized. Main types of the compounds obtained are systematized, and problems of the synthesis of various parts of the molecule considered. The results of studying biological activity of lipid A analogues are discussed, which led to some conclusions on the structure - function relation. Perspectives of further studies are briefly outlined.